

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



(2,000円)

特 許 費 (ハ)

昭和57年12月24日

特許庁長官 殿

1 発明の名称
ピリジン誘導体の製造法

2 発 明 者
オオノカハシスミヨシユキチヨウ
大阪府大阪市東住吉区鶴里町1の102

前 田 量 三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541
大阪府大阪市東区通船町3丁目1番地
(172) 塩野製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4 代 理 人 郵便番号 553
大阪府福島区豊洲上2丁目4番地
塩野製薬株式会社特許部(電話06-458-3861)

弁理士(4703) 岩 崎 光 雄

5 添付書類の目録

(1) 明 細 書 / 通

(2) 要 任 状 / 通

(3) 願 書 副 本 / 通

50 001570

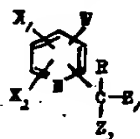
明 細 書

1 発明の名称

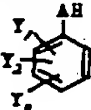
ピリジン誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

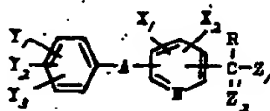
一般式(I)で示される化合物またはそのN-オキシドに一般式(II)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付して一般式(III)で示される化合物またはそのN-オキシドを得ることを特徴とするピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 51-80862

③公開日 昭51.(1976) 7.15

②特願昭 50-1570

②出願日 昭49.(1974)12.24

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5647 KK

7206 KK 5647 KK

5647 KK

5647 KK

⑤日本分類

16 E421

50 G133.31

50 H22

50 H24

50 H111.5

⑤ Int.Cl³

C07D213/624

A61K 31/44

またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アレルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁およびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、Z₃は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

3 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピ

ールなど)中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応溶媒とかわさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのN-オキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、硫酸、硝酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのN-オキシド(I)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するとき、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

ジエチル〔2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)〕マロネート22g、4-イソブチルフェニル/2gおよび炭酸カリウム粉末/6gをジメチルホルムアミドに懸濁し、かきまぜながら130℃で6時間反応させ。溶媒を留去後残渣に水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

特開 昭51-80882(3)

ては、上記加水分解処理に続いて脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基/側の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてN-オキシドを用いるがN-オキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にN-オキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはピリジン環上の置換基が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのN-オキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエチル〔2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)〕マロネート18.5gを得る(収率63%)。mp₁₅ 143-145℃。

本品を20%水酸化カリウム水溶液70mlとエタノール70mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸で中和し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後残渣を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロン酸/4gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後希炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。塩酸で中和し活性炭で抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物 γ の δ が得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると α 77~78 δ での結晶として γ -(δ -(δ -イソブチルフェニルオキシ)- γ -ピリジル)プロピオン酸 δ が得られる。

実施例2

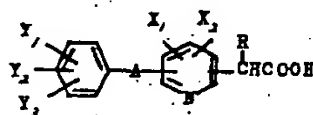
ジエチル(2-メチル-2-(6-クロロ-3-ピリジル)マロネート γ 7/8、フェノール δ 0.2 δ 、炭酸カリウム粉末 δ 1 δ および酸化第二銅の δ 7/8をピリジン δ 0 δ に懸濁し、かきまぜながら160 δ で16時間反応させる。冷却後ろ過し、残渣をベンゼンで洗浄し δ 液およびベンゼン洗液を合し、溶媒を留去する。残渣にベンゼンを加え、10 δ 水酸化ナトリウム水溶液、水、10 δ 希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、溶媒を留去するとジエチル(2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)マロネート γ 1 δ を油状物として得る。本品を以下実施例1と同様に処理すると γ -(6-フェノ

特開 昭51-88882(4)

キシ-3-ピリジル)プロピオン酸の油状物 γ 7を得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をすると α 73~74 δ を示す。

実施例3-79

実施例1または2と同様にして下記の化合物を得る。なお、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 の例は δ -Clとはベンゼン環の δ 位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 例ではピリジン環上の置換基を表わす。 $-A-$ 欄においては例えば γ -Oはピリジン環の γ 位がエーテル結合をしていることを表わす。融点の欄においては例えば $Ca2X_2O$ はカルシウム塩 γ 水和物を表わす。



(以下余白)

実施例 No.	Y_1	Y_2	Y_3	A	X_1	X_2	Y 融点 $^{\circ}C$	α (Cl)
1	H	H	H	2.0	H	H	70-75	
2	H	H	H	2.0	H	H	73-74	
3	H	H	H	2.0	H	H	75-77	
4	H	H	H	2.0	2.5	2.5	76-78	
5	H	H	H	2.0	H	H	78-80	
6	H	H	H	2.0	H	H	80-82	
7	H	H	H	2.0	H	H	82-84	
8	H	H	H	2.0	H	H	84-86	
9	H	H	H	2.0	H	H	86-88	
10	H	H	H	2.0	H	H	88-90	
11	H	H	H	2.0	H	H	90-92	
12	H	H	H	2.0	H	H	92-94	
13	H	H	H	2.0	H	H	94-96	
14	H	H	H	2.0	H	H	96-98	
15	H	H	H	2.0	H	H	98-100	
16	H	H	H	2.0	H	H	100-102	
17	H	H	H	2.0	H	H	102-104	
18	H	H	H	2.0	H	H	104-106	
19	H	H	H	2.0	H	H	106-108	
20	H	H	H	2.0	H	H	108-110	
21	H	H	H	2.0	H	H	110-112	
22	H	H	H	2.0	H	H	112-114	
23	H	H	H	2.0	H	H	114-116	
24	H	H	H	2.0	H	H	116-118	
25	H	H	H	2.0	H	H	118-120	
26	H	H	H	2.0	H	H	120-122	
27	H	H	H	2.0	H	H	122-124	
28	H	H	H	2.0	H	H	124-126	
29	H	H	H	2.0	H	H	126-128	
30	H	H	H	2.0	H	H	128-130	
31	H	H	H	2.0	H	H	130-132	
32	H	H	H	2.0	H	H	132-134	
33	H	H	H	2.0	H	H	134-136	
34	H	H	H	2.0	H	H	136-138	
35	H	H	H	2.0	H	H	138-140	
36	H	H	H	2.0	H	H	140-142	
37	H	H	H	2.0	H	H	142-144	
38	H	H	H	2.0	H	H	144-146	
39	H	H	H	2.0	H	H	146-148	
40	H	H	H	2.0	H	H	148-150	
41	H	H	H	2.0	H	H	150-152	
42	H	H	H	2.0	H	H	152-154	
43	H	H	H	2.0	H	H	154-156	
44	H	H	H	2.0	H	H	156-158	
45	H	H	H	2.0	H	H	158-160	
46	H	H	H	2.0	H	H	160-162	
47	H	H	H	2.0	H	H	162-164	
48	H	H	H	2.0	H	H	164-166	
49	H	H	H	2.0	H	H	166-168	
50	H	H	H	2.0	H	H	168-170	
51	H	H	H	2.0	H	H	170-172	
52	H	H	H	2.0	H	H	172-174	
53	H	H	H	2.0	H	H	174-176	
54	H	H	H	2.0	H	H	176-178	
55	H	H	H	2.0	H	H	178-180	
56	H	H	H	2.0	H	H	180-182	
57	H	H	H	2.0	H	H	182-184	
58	H	H	H	2.0	H	H	184-186	
59	H	H	H	2.0	H	H	186-188	
60	H	H	H	2.0	H	H	188-190	
61	H	H	H	2.0	H	H	190-192	
62	H	H	H	2.0	H	H	192-194	
63	H	H	H	2.0	H	H	194-196	
64	H	H	H	2.0	H	H	196-198	
65	H	H	H	2.0	H	H	198-200	
66	H	H	H	2.0	H	H	200-202	
67	H	H	H	2.0	H	H	202-204	
68	H	H	H	2.0	H	H	204-206	
69	H	H	H	2.0	H	H	206-208	
70	H	H	H	2.0	H	H	208-210	
71	H	H	H	2.0	H	H	210-212	
72	H	H	H	2.0	H	H	212-214	

実施例 No.	Y_1	Y_2	Y_3	A	X_1	X_2	Y 融点 $^{\circ}C$	α (Cl)
73	H	H	H	2.0	H	H	214-216	
74	H	H	H	2.0	H	H	216-218	
75	H	H	H	2.0	H	H	218-220	
76	H	H	H	2.0	H	H	220-222	
77	H	H	H	2.0	H	H	222-224	
78	H	H	H	2.0	H	H	224-226	
79	H	H	H	2.0	H	H	226-228	
80	H	H	H	2.0	H	H	228-230	
81	H	H	H	2.0	H	H	230-232	
82	H	H	H	2.0	H	H	232-234	
83	H	H	H	2.0	H	H	234-236	
84	H	H	H	2.0	H	H	236-238	
85	H	H	H	2.0	H	H	238-240	
86	H	H	H	2.0	H	H	240-242	
87	H	H	H	2.0	H	H	242-244	
88	H	H	H	2.0	H	H	244-246	
89	H	H	H	2.0	H	H	246-248	
90	H	H	H	2.0	H	H	248-250	
91	H	H	H	2.0	H	H	250-252	
92	H	H	H	2.0	H	H	252-254	
93	H	H	H	2.0	H	H	254-256	
94	H	H	H	2.0	H	H	256-258	
95	H	H	H	2.0	H	H	258-260	
96	H	H	H	2.0	H	H	260-262	
97	H	H	H	2.0	H	H	262-264	
98	H	H	H	2.0	H	H	264-266	
99	H	H	H	2.0	H	H	266-268	
100	H	H	H	2.0	H	H	268-270	
101	H	H	H	2.0	H	H	270-272	
102	H	H	H	2.0	H	H	272-274	
103	H	H	H	2.0	H	H	274-276	
104	H	H	H	2.0	H	H	276-278	
105	H	H	H	2.0	H	H	278-280	
106	H	H	H	2.0	H	H	280-282	
107	H	H	H	2.0	H	H	282-284	
108	H	H	H	2.0	H	H	284-286	
109	H	H	H	2.0	H	H	286-288	
110	H	H	H	2.0	H	H	288-290	
111	H	H	H	2.0	H	H	290-292	
112	H	H	H	2.0	H	H	292-294	
113	H	H	H	2.0	H	H	294-296	
114	H	H	H	2.0	H	H	296-298	
115	H	H	H	2.0	H	H	298-300	
116	H	H	H	2.0	H	H	300-302	
117	H	H	H	2.0	H	H	302-304	
118	H	H	H	2.0	H	H	304-306	
119	H	H	H	2.0	H	H	306-308	
120	H	H	H	2.0	H	H	308-310	
121	H	H	H	2.0	H	H	310-312	
122	H	H	H	2.0	H	H	312-314	
123	H	H	H	2.0	H	H	314-316	
124	H	H	H	2.0	H	H	316-318	
125	H	H	H	2.0	H	H	318-320	
126	H	H	H	2.0	H	H	320-322	
127	H	H	H	2.0	H	H	322-324	
128	H	H	H	2.0	H	H	324-326	
129	H	H	H	2.0	H	H	326-328	
130	H	H	H	2.0	H	H	328-330	
131	H	H	H	2.0	H	H	330-332	
132	H	H	H	2.0	H	H	332-334	
133	H	H	H	2.0	H	H	334-336	
134	H	H	H	2.0	H	H	336-338	
135	H	H	H	2.0	H	H	338-340	
136	H	H	H	2.0	H	H	340-342	
137	H	H	H	2.0	H	H	342-344	
138	H	H	H	2.0	H	H	344-346	
139	H	H	H	2.0	H	H	346-348	
140	H	H	H	2.0	H	H	348-350	
141	H	H	H	2.0	H	H	350-352	
142	H	H	H	2.0	H	H	352-354	
143	H	H	H	2.0	H	H	354-356	
144	H	H	H	2.0	H	H	356-358	
145	H	H	H	2.0	H	H	358-360	
146	H	H	H	2.0	H	H	360-362	
147	H	H	H	2.0	H	H	362-364	
148	H	H	H	2.0	H	H	364-366	
149	H	H	H	2.0	H	H	366-368	
150	H	H	H	2.0	H	H	368-370	
151	H	H	H	2.0	H	H	370-372	
152	H	H	H	2.0	H	H	372-374	
153	H	H	H	2.0	H	H	374-376	
154	H	H	H	2.0	H	H	376-378	
155	H	H	H	2.0	H	H	378-380	
156	H	H	H	2.0	H	H	380-382	
157	H	H	H	2.0	H	H	382-384	
158	H	H	H	2.0	H	H	384-386	
159	H	H	H	2.0	H	H	386-388	
160	H	H	H	2.0	H	H	388-390	
161	H	H	H	2.0	H	H	390-392	
162	H	H	H	2.0	H	H	392-394	
163	H	H	H	2.0	H	H	394-396	
164	H	H	H	2.0	H	H	396-398	
165	H	H	H	2.0	H	H	398-400	
166	H	H	H	2.0	H	H	400-402	
167	H	H	H	2.0	H	H	402-404	
168	H	H	H	2.0	H	H	404-406	
169	H	H	H	2.0	H	H	406-408	
170	H	H	H	2.0	H	H	408-410	
171	H	H	H	2.0	H	H	410-412	
172	H	H	H	2.0	H	H	412-414	

△前記以外の発明者

キリシタ、ヒガノカサチヤウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の53
ヒロ セ カフ
広 瀬 昌 己

73	24-ベンゾ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
74	2-Me	3-Me	3-Me	2-0	H	4	Me	125~1260
75	3-Me	4-Me	3-Me	2-0	H	4	Me	126~1270
76	2-Me	3-Me	3-Me	6-0	H	3	Me	128~129
77	2-Me	4-Me	3-Me	6-0	H	3	Me	113~114
78	2-Me	4-Me	6-Me	6-0	H	3	Me	133~134
79	3-Me	4-Me	3-Me	6-0	H	3	Me	133~136

上記表中で用いられる番号は下記の意味を表わす。

Me:メチル基 Me:メトキシ基 H:水素原子
Ar:アセチル基 Ar:アニリノ基 d:分解点
Ca:カルシウム基 Al:アルミニウム基

HN-2-HN-10

手続補正書

（意見書に代えて）

昭和51年3月5日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和50年特許願第 1570 号

2. 発明の名称

ポリリン酸塩体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 堀野製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区荒洲5丁目1番4号 住所表示変更届出済

堀野製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光雄

5. 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発出日)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

△補正の内容

(1) 明細書11頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩/水和物はpH4.6~4.8でを示す。」

(2) 明細書12頁4行目の「実施例3-79」を「実施例3-83」に訂正する。

(3) 明細書13頁の表に実施例79に就いて、第4頁に示す「実施例80~85」を挿入する。

(4) 明細書13頁下から3行目と4行目の間に、「Pr:プロピル基 B:ブチル基」を挿入する。

(5) 明細書13頁下から3行目と1行目の間に、下記の文を挿入する。

「実施例86-87

実施例/または2と同様に反応処理し下記の化合物を得る。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸N-オキド pH10.0~10.1(分解)。

2-(6-(4-クロロフェニル)-3-ピ
リジル)プロピオン酸N-オキシド 甲/86~
/87℃。

(以下余白)

特開 昭51-80862(6)

上

80	4-1-Pr	H H	6-0	H H	3	M.	89~91
81	4-Pr	H H	6-0	H H	3	M.	83-83. CH ₃ / 89~130
82	4-1-Ba	H H	6-0	H H	3	M.	112~113
83	4-0-Ba	H H	6-0	H H	3	M.	67~71
84	4-Ba	H H	6-0	H H	3	M.	CH ₃ O / 40~143
85	3-1-Ba	H H	6-0	H H	3	M.	C ₂ H ₅ O / 14~119 (a)